

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

000525719

WPI Acc No: 1966-26282F/ 196800

Thioxanthene derivs

Patent Assignee: WANDER AG DR A (WAND)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
CH 421138	A					196800 B

Priority Applications (No Type Date): CH 6515215 A 19651104

Abstract (Basic): CH 421138 A

Preparation of compounds of formula (I)

(I) (optionally subst. in the benzene rings)

where R = C3-5 straight hydrocarbon chain, R1 = H or lower alkyl, R2 = lower alkyl, or R1 and R2 together form a C2-4 alkylene group, R3 = lower alkyl, or R2 and R3 together with the N-atom form a 5- or 6-membered ring which may contain a further hetero atom, and acid addition salts thereof, by treating a corresponding compound of formula (II)

(II) with a dehydrating acid or an acid anhydride (III), separating (I) from the reaction mixture and isolating it as the free base or as an acid addition salt.

(I) are known compounds with valuable (unspecified) pharmaceutical properties.

Title Terms: THIOXANTHENE; DERIVATIVE

Derwent Class: B00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-B02

Chemical Fragment Codes (M0):

01 D410 F423 F433 F553 F653 F021 G040 M531 H141 H181 H182 H183 H201
H202 H203 H401 H441 J581 H541 H594 H602 H600 H720 M341 M240 M232
M233 M331 M333 M640 M650 N020 M412 M900



SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT

EidGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 q, 26

Int. Cl.:

C 07 d 65/16

Gesuchsnummer:

15215/65

Anmeldungsdatum:

4. November 1965, 17 Uhr

Patent erteilt:

30. September 1966

Patentschrift veröffentlicht:

31. März 1967

S

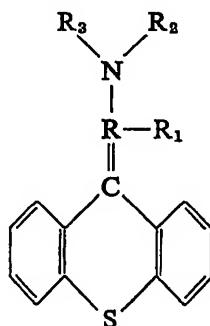
HAUPTPATENT

Dr. A. Wander AG, Bern

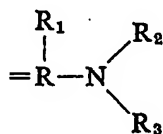
Verfahren zur Herstellung von Thioxanthenderivaten

Dr. Othmar Schindler, Gurzelen, ist als Erfinder genannt worden

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von in den Benzolkernen gegebenenfalls substituierten, 9basisch substituierten Thioxanthenderivaten der Formel:



sowie von Säure-Additionssalzen davon. In dieser Formel bedeutet R eine gerade Kohlenwasserstoffkette mit 3 bis 5 C-Atomen. R₁ ist Wasserstoff, eine niedrige Alkylgruppe oder zusammen mit R₂ eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 C-Atomen. R₂ bedeutet außerdem eine niedrige Alkylgruppe, ebenso R₃, wobei R₂ und R₃ auch gemeinsam und zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom, z. B. Sauerstoff oder Stickstoff, aufweist. Als Beispiele für basische Seitenketten der Formel:



seien

γ -Dimethylamino-n-propyliden,
 γ -Diäthylamino-n-propyliden,
 γ -(1'-Pyrrolidinyl)-n-propyliden,
 γ -Piperidino-n-propyliden,

γ -Morpholino-n-propyliden,
 γ -(4'-Methyl-1'-piperazinyl)-n-propyliden,
 γ -(4'-Äthyl-1'-piperazinyl)-n-propyliden,
 β -(1'-Methyl-2'-piperidyl)-äthyliden,
 β -(1'-Äthyl-2'-piperidyl)-äthyliden,
 1'-Methyl-3'-piperidylmethylen,
 1'-Äthyl-3'-piperidylmethylen und
 1'-Methyl-4'-piperidyliden

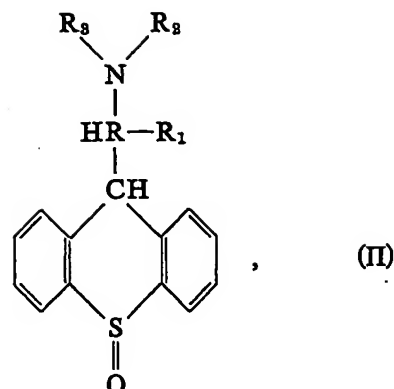
erwähnt. Als Substituenten in den Benzolkernen kommen insbesondere Halogenatome, niedrige und gegebenenfalls halogenierte Alkylgruppen, Aryl-, Aryl-, Alkoxy-, Aralkoxy-, Aryloxy-, Alkylthio-, Aralkylthio-, Arylthio-, Acyl-, Amino- oder Hydroxylgruppen in Betracht.

Über die Herstellung von Vertretern dieser Verbindungsklasse, welche angesichts ihrer wertvollen pharmazeutischen Eigenschaften vielfältige Aufmerksamkeit auf sich gezogen haben, bestehen schon zahlreiche Publikationen; die bis dahin bekanntgewordenen Methoden folgen indessen im wesentlichen alle der gleichen Linie, wobei man das zumeist durch Reaktion von Thioxanthon mit einer metallorganischen Verbindung in der Art von Grignard-Verbindungen erhaltene, in 9-Stellung neben der Seitenkette eine Hydroxylgruppe aufweisende Thioxanthenderivat durch Wasserabspaltung in das gewünschte 9-Aminoalkyliden-Thioxanthen überführt.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung wird nun von einer Reaktion Gebrauch gemacht, welche zu einer Umlagerung und zugleich zu Wasserabspaltung führt, wodurch insbesondere das im technischen Maßstab unbequeme Arbeiten mit metallorganischen Verbindungen wegfällt.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein in den Benzolringen gegebenenfalls entsprechend substituiertes Thioxanthen-10-oxyd der Formel:

A04



worin R , R_1 , R_2 und R_3 die obengenannte Bedeutung haben, mit einer wasserabspaltenden Säure oder einem Säureanhydrid behandelt und das durch Abspaltung von einem Mol Wasser entstandene 9-basisch-substituierte Thioxanthenderivat mit exocyclischer Doppelbindung an C_9 aus dem Reaktionsgemisch abtrennt und gegebenenfalls nach Trennung in stereoisomere Formen als freie Base oder als Säure-Additionssalz isoliert.

Daß man auf diesem Wege zu den Produkten gemäß Formel I bzw. ihren Salzen gelangen kann, ist um so überraschender, als bei Ausgangsstoffen der Formel I, welche an Stelle der Kohlenwasserstoffkette R mit 3 bis 5 C-Atomen eine solche mit weniger als 3 C-Atomen aufweisen, unter analogen Bedingungen eine entsprechende Umlagerung und Wasserabspaltung nicht eintritt.

Unter den Säuren und Säureanhydriden, welche für die mit Wasserabspaltung verbundene Umlagerung der erfindungsgemäß benützten Reaktion in Betracht kommen, haben sich insbesondere konzentrierte wäßrige Salzsäure oder Acetanhydrid als geeignet erwiesen. Wie aus den Beispielen ersehen werden kann, hat die Wahl der Säure bzw. des Säureanhydrids einen deutlichen Einfluß auf die Selektivität der Reaktion. Je nach den Reaktionsbedingungen kann ferner bei unsymmetrisch substituierten Reaktionsprodukten eines der beiden dort möglichen Isomeren bevorzugt entstehen.

Für die Bildung von Säure-Additionssalzen mit den bei der Reaktion entstehenden 9-basisch-substituierten Thioxanthenderivaten kommen in der pharmazeutischen Technik für solche Zwecke übliche, physiologisch unbedenkliche anorganische und organische Säuren in Betracht, beispielsweise also Chlor- und Bromwasserstoffsäure, Wein-, Zitronen-, Milch- und Essigsäure, Methan-, Äthan- und Benzolsulfonsäure und dergleichen, wobei die Salzbildung nach üblichen Methoden erfolgen kann.

Auch die allfällige Trennung der Isomeren kann nach bekannten Methoden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisieren, erfolgen.

Die als Ausgangsmaterial dienenden Sulfoxyde sind beispielsweise durch Oxydation der entsprechenden 9-basisch-substituierten Thioxanthene-Hydrochloride mit Wasserstoffperoxyd zugänglich, wobei man

entsprechend den beiden möglichen Stellungen des Sauerstoffatoms der Sulfoxydgruppe in bezug auf die basische Seitenkette zwei Stereoisomere erhält, die für das vorliegende Verfahren in Form des Isomeren-gemisches verwendet werden können.

Beispiel 1

20,5 g 9-([1'-Methyl-3'-piperidyl]-methyl)-thioxanthen-10-oxyd in Form des Isomeren-gemisches vom Smp. 128–131° C werden in 300 ml 37% iger Salzsäure gelöst, worauf man die tief dunkelrote Lösung während 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch auf 500 g Eis gegossen und durch Kalilauge-Zugabe gegen Phenolphthalein alkalisch gestellt. Die so erhaltene Lösung wird viermal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten chloroformischen Auszüge werden dreimal mit 2n Salzsäure und einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 16,1 g Rückstand erhält.

Die vereinigten salzsauren Lösungen werden zusammen mit dem letzten Waschwasser durch Zugabe von Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Durch Eindampfen der Chloroform-Phase erhält man 4,1 g Rückstand, welcher nach Umkristallisation aus Methanol/Äther 2,6 g farblose Prismen mit Smp. 200–206° C liefert.

13,0 g des weiter oben genannten Rückstandes, der in 2n Salzsäure unlöslich, aber chloroformlöslichen Anteile werden in 100 ml Chloroform und 200 ml Äther aufgeschwemmt und viermal mit je 30 ml 2n Salzsäure und einmal mit 30 ml Wasser ausgeschüttelt. Die wäßrig-sauren Lösungen werden zweimal mit je 100 ml Chloroform/Äther (1 : 2) gewaschen und dann mit Ammoniak alkalisch gestellt; durch Ausschütteln mit Chloroform werden daraus 11,5 g Rohbase erhalten, welche, wie sich durch Chromatographie an Aluminiumoxyd und Verteilungschromatographie der erhaltenen Fraktionen ergibt, 64 % 9-([1'-Methyl-3'-piperidyl]-methylen)-thioxanthen enthält. Der Smp. beträgt nach Kristallisation aus Hexan 68–71° C. Durch Umsetzung der freien Base mit Salzsäure wird ein Hydrochlorid erhalten, welches nach Umkristallisieren aus Aceton farblose Stäbchen mit Smp. 246–253° C bildet.

Die genannte Rohbase enthält ferner, wie sich auf chromatographischem Wege ergibt, 15,5 % eines Nebenproduktes der Summenformel $C_{20}H_{20}ClNS$ (Smp. 99–101° C, als Hydrochlorid 255–265° C), welches auf Grund der UV- und NMR-Spektren als 9-([1'-Methyl-3'-piperidyl]-chlormethylen)-thioxanthen identifiziert werden kann, sowie 5,1 % 9-([1'-Methyl-3'-piperidyl]-methyl)-thioxanthen (Smp. 66–75° C, als Hydrochlorid 209–210° C).

Der weiter oben erwähnte, aus den salzsauren Extrakten des Reaktionsgemisches erhaltene Rückstand von 2,6 g Kristallen mit Smp. 200–206° C (nach Umkristallisation aus Chloroform/Methanol: 205–207° C) erweist sich als 9-Hydroxy-9-([1'-me-

thyl-3'-piperidyl]-methyl)-thioxanthen, aus welchem durch Wasserabspaltung mit alkoholischer Salzsäure eine zusätzliche Menge Hydrochlorid des Hauptproduktes gewonnen werden kann (keine Schmelzpunktsdepression einer Mischprobe mit dem obengenannten Hydrochlorid vom Smp. 246–253° C).

Beispiel 2

2,0 g des in Beispiel 1 als Ausgangsmaterial benutzten Isomerengemisches wird in 20 ml Acetanhydrid gelöst und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand in 100 ml Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird viermal mit je 15 ml 2n Salzsäure, einmal mit 15 ml Wasser und einmal mit 15 ml Sole extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Lösungen werden mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Durch Eindampfen der Chloroformlösung erhält man 2 g Rückstand, welcher nach Umkristallisieren aus Äther/Hexan 1,3 g 9-([1'-Methyl-3'-piperidyl]-methyl)-thioxanthen in Form von prismatischen Kristallen liefert. Deren Schmelzpunkt erhöht sich bei nochmaligem Umkristallisieren aus Äther/Hexan von 65–70° C auf 78–80° C. Sowohl die freie Base als auch ihr Hydrochlorid zeigen in Mischung mit den entsprechenden Produkten des Beispiels 1 keine Schmelzpunktsdepression.

Beispiel 3

1,6 g eines Isomerengemisches aus amorphem 2-Chlor-9-(γ -dimethylamino-n-propyl)-thioxanthen-10-oxyd werden in 25 ml Acetanhydrid gelöst und 90 Minuten unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 30 g Eis versetzt und mit Ammoniak gegen Phenolphthalein alkalisch gestellt. Die alkalische Lösung wird mit Chloroform extrahiert und liefert dabei 1,2 g eines farblosen Öls, welches nach üblicher Methode ins Hydrochlorid übergeführt wird. Bei der Kristallisation aus Aceton fallen 0,75 g farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 185–210° C an. Durch Eindampfen der Mutterlauge erhält man 0,5 g Rückstand. Das kristalline Produkt und der Mutterlauge Rückstand werden getrennt in die Basen zurückverwandelt und gaschromatographisch untersucht: Die Basen aus den kristallinen Anteilen des Hydrochlorids bestehen zu 53 % aus dem cis-Isomeren und zu 45 % aus dem trans-Isomeren, die Basen aus dem Mutterlauge Rückstand zu 23 % aus dem cis- und zu 36 % aus dem trans-Isomeren von 2-Chlor-9-(γ -dimethylamino-n-propyliden)-thioxanthen.

Die Basen aus dem kristallinen Anteil geben durch Kristallisation aus Hexan insgesamt 0,28 g cis-2-Chlor-9-(γ -dimethylamino-n-propyliden)-thioxanthen vom Schmelzpunkt 88–93° C. Nach Umkristallisation aus Hexan erhält man farblose Klötze vom Schmelzpunkt 92–95° C, welche auf Grund des Gaschromatogramms zu 97 % aus dem cis- und zu 3 % aus dem trans-Isomeren bestehen. Auf übliche

Weise wird daraus das Hydrochlorid hergestellt, welches in Form von farblosen Stäbchen aus Aceton kristallisiert und den Schmelzpunkt 225–228° C zeigt. Nach Abtrennung des cis-Isomeren wird die Hexan-Mutterlauge eingedampft, und der Mutterlauge Rückstand wird ins Hydrochlorid übergeführt. Bei der Kristallisation aus Aceton/Äther fallen 0,32 g trans-2-Chlor-9-(γ -dimethylamino-n-propyliden)-thioxanthen-Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 208–210° C (Tröpfchen bei 190–199° C) an, welches nach Umkristallisieren aus Aceton/Methanol/Äther den Schmelzpunkt 212–214° C zeigt und gemäß Gaschromatogramm zu 97 % aus dem trans-Isomeren besteht.

Beispiel 4

1,7 g isomeres 2-Chlor-9-(γ -dimethylamino-n-propyl)-thioxanthen-10-oxyd-Hydrochlorid, Smp. 217 bis 222° C, werden in 15 ml Acetanhydrid gelöst und 90 Minuten unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 30 g Eis versetzt, und das Gemisch wird mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Auszüge werden dreimal mit 2n Natriumcarbonatlösung, zweimal mit Wasser und einmal mit konzentrierter Kochsalzlösung gewaschen und eingedampft. Der aus der ätherischen Lösung erhaltene Rückstand besteht zu 42 % aus dem cis-Isomeren und zu 41 % aus dem trans-Isomeren von 2-Chlor-9-(γ -dimethylamino-n-propyliden)-thioxanthen. Durch Kristallisieren aus Hexan erhält man daraus 0,35 g kristallines cis-Isomer vom Schmelzpunkt 88–93° C, während die Hexan-Mutterlauge nach Eindampfen, Überführen des Rückstandes in das Hydrochlorid und Kristallisieren aus Aceton 0,79 g trans-2-Chlor-9-(γ -dimethylamino-n-propyliden)-thioxanthen-Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 180–195° C liefert, welcher sich nach wiederholtem Umkristallisieren aus Aceton/Methanol auf 200–206° C erhöht.

Beispiel 5

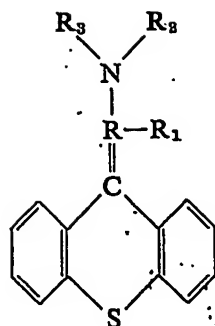
Aus 2-Methyl-9-(γ -piperidino-n-propyl)-thioxanthen-10-oxyd erhält man bei analogem Vorgehen wie in Beispiel 3 2-Methyl-9-(γ -piperidino-n-propyliden)-thioxanthen-Oxalat in Form eines Stereoisomerengemisches (cis/trans = 45 : 55) vom Schmelzpunkt 215–220° C.

Beispiel 6

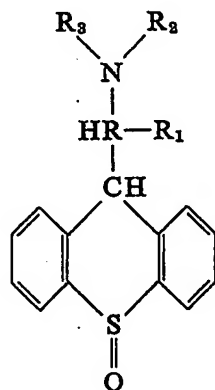
Aus 2-Methoxy-9-(γ -piperidino-n-propyl)-thioxanthen-10-oxyd erhält man bei analogem Vorgehen wie in Beispiel 3 2-Methoxy-9-(γ -piperidino-n-propyliden)-thioxanthen-Oxalat in Form eines Stereoisomerengemisches (cis/trans = 47 : 53) vom Schmelzpunkt 155–161° C.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls in den Benzolkernen substituierten Thioxanthenderivaten der Formel:



worin R eine gerade Kohlenwasserstoffkette mit 3 bis 5 C-Atomen, R₁ Wasserstoff, niedriges Alkyl oder zusammen mit R₂ Alkyl mit 2 bis 4 C-Atomen, R₂ außerdem niedriges Alkyl, und R₃ niedriges Alkyl oder zusammen mit R₂ und gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6gliedrigen Ring, welcher gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aufweist, bedeuten, oder von Säure-Additionssalzen davon, dadurch gekennzeichnet, daß man ein in den Benzolringen gegebenenfalls entsprechend substituiertes Thioxanthen-10-oxyd der Formel:



mit einer wasserabspaltenden Säure oder einem Säureanhydrid behandelt und das durch Abspaltung

von einem Mol Wasser entstandene 9-basisch-substituierte Thioxanthenderivat mit exocyclischer Doppelbindung an C₉ aus dem Reaktionsgemisch abtrennt und als freie Base oder als Säure-Additionssalz isoliert.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren gemäß Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man das als Ausgangsstoff dienende Thioxanthen-10-oxyd in der Hitze mit konzentrierter wäßriger Salzsäure oder Acetanhydrid behandelt.

2. Verfahren gemäß Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man ein allfällig erhaltenes Isomereengemisch in die stereoisomeren Formen auf trennt.

3. Verfahren gemäß Patentanspruch und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 9-([1'-Methyl-3'-piperidyl]-methyl)-thioxanthen-10-oxyd in

9-([1'-Methyl-3'-piperidyl]-methylen)-thioxanthen überführt.

4. Verfahren gemäß Patentanspruch und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Methyl-9-(γ-piperidino-n-propyl)-thioxanthen-10-oxyd in

2-Methyl-9-(γ-piperidino-n-propyliden)-thioxanthen überführt.

5. Verfahren gemäß Patentanspruch und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Methoxy-9-(γ-piperidino-n-propyl)-thioxanthen-10-oxyd in

2-Methoxy-9-(γ-piperidino-n-propyliden)-thioxanthen überführt.

6. Verfahren gemäß Patentanspruch und Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 2-Chlor-9-(γ-dimethylamino-n-propyl)-thioxanthen-10-oxyd in

2-Chlor-9-(γ-dimethylamino-n-propyliden)-thioxanthen überführt.

Dr. A. Wander AG

Bek. gem. 1. Juli 1965

19c, 23/00. 1918 739. Dieter Redel und
Franz Redel, St. Ingbert/Saar. | Stampf-
werkzeug für Kantenstampfgeräte. 7.1.65.
R 29 816. (T. 4; Z. 1)

Nr. 1918 739* eingereg.
- 1. 7. 65

Dipl.-Ing.
Carl Otto Boecker
 Patentingenieur und
 Erlaubnisscheininhaber

Hiermit melde ich - wir - ~~an~~**Dieter und Franz Redel****667 St. Ingbert/Saar, Elversberger Str. 9**(Bei Einzelpersonen: Vor- und Zuname; bei Frauen: Familienstand und Geburtsname,
bei Firmen: ihre handelsgerichtlich eingetragene Bezeichnung)

durch **Dipl. Ing. C.O. Boecker, 667 St. Ingbert/Saar, Rote Flurstr. 28**
 (Name, Beruf und Wohnort des Vertreters)

An das

Deutsche Patentamt

(13 b) München 2

den in den Anlagen beschriebenen Gegenstand an und beantrage ich dessen Eintragung
 in die Rolle für Gebrauchsmuster.

Die Bezeichnung lautet:

"Stampfwerkzeug für Kantenstampfgeräte"

Es liegen bei:

1. zwei Doppel dieses Antrages
2. drei gleichlautende Beschreibungen *) mit
je 3 Schutzansprüchen
3. eine Zeichnung in dreifacher Ausfertigung
(je 1 Blatt)
4. ~~zwei gleiche Modelle~~
5. eine vorbereitete Empfangsbescheinigung
~~auf freigemachter Postkarte - mit frei-~~
~~gewähltem Briefumschlag~~
6. eine Vollmacht**)

Unionspriorität

Ausstellungspriorität

in

für

vom

wird beansprucht.

Da Auslandsschutzrechte nachgesucht werden sollen, wird gebeten, Eintragung
 auf die Dauer von 6 Monate auszusetzen.

Die Anmeldegebühr von 30 DM wird unter der Angabe „Anmeldegebühr“ auf
 das Postscheckkonto München 79191 des Deutschen Patentamts überwiesen, sobald das
 Aktenzeichen bekannt ist - ~~so mittels eines aus dem Patentamt erhaltenen~~

Alle für mich - uns - bestimmten Sendungen des Patentamts sind an

Dipl. Ing. Carl Otto BOECKER**667 St. Ingbert/Saar, Rote Flurstr. 28**

zu richten.

Von diesem Antrag und allen Anlagen habe ich - wir Abschriften zurück-
 behalten.

Unterschrift**):

Carl Otto Boecker

Raum zum Einkleben der Gebührenmarken

Gebühren können auch durch Aufkleben von Gebühren-
 marken entrichtet werden. Die Marken sind erhältlich
 beim Deutschen Patentamt in München und bei der Dienst-
 stelle Berlin des Deutschen Patentamtes in Berlin SW 61.

*) Falls der Anmelder minderjährig oder sonst in seiner Geschäftsfähigkeit beschränkt ist (§ 114 des Bürger-
 lichen Gesetzbuches), ist das schriftliche Einverständnis des gesetzlichen Vertreters erforderlich.